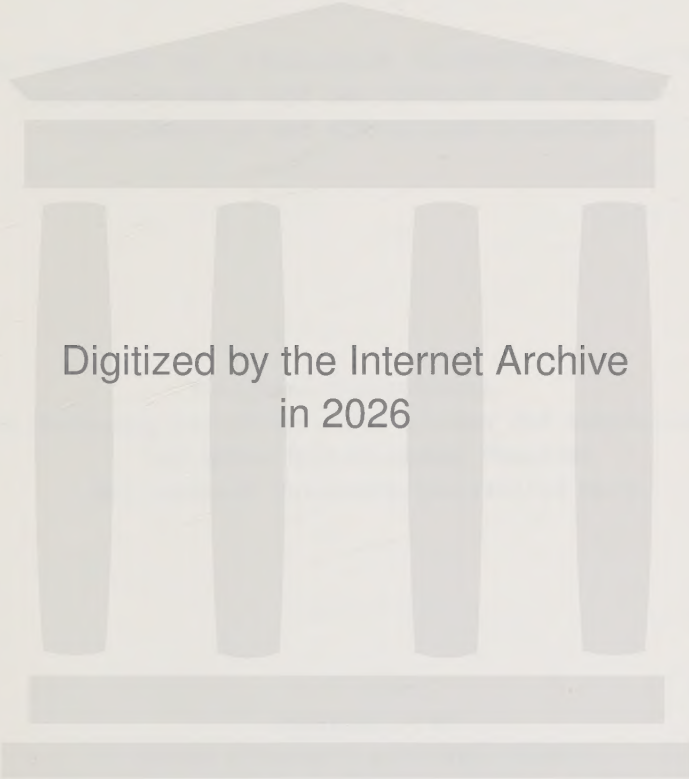


DAS VERHALTEN DER INTRAVASALEN VOLUMENWIRKUNG
UND DER URINAUSSCHIEDUNG
NACH DER INFUSION VON VOLUMENERSATZMITTELN
MIT KÜNSTLICHEN KOLLOIDEN

Gudrun Stegmayer

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

DAS VERHALTEN DER INTRAVASALEN VOLUMENWIRKUNG UND DER
URINAUSSCHIEDUNG NACH DER INFUSION VON VOLUMEN-
ERSATZMITTELN MIT KÜNSTLICHEN KOLLOIDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Gudrun Stegmayer geborene Heikaus
aus Bad Kreuznach

1973

Tag der mündlichen Prüfung: 26. September 1973

Dekan des Fachbereichs 07: Prof. Dr. med. Wolf

Referent: Prof. Dr. med. Halmágyi

Korreferent: Prof. Dr. med. Frey

Gesamtherstellung:



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN · AM KAPELLCHEN 1

TELEFON 0 6132 / 57 11



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Pathophysiologie und Therapie des hämorrhagischen Schocks
2. Blutvolumenzunahme und Nierenfunktion der kolloidalen Volumenersatzmittel
3. Fragestellung

II. Eigene Untersuchungen

1. Versuchsplanung
2. Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung
3. Untersuchungsmethoden
 - a) Plasmavolumen
 - b) Urinausscheidung
4. Statistische Auswertung
5. Ergebnisse

III. Diskussion

IV. Schlußfolgerungen

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

1. Pathophysiologie und Therapie des hämorrhagischen Schocks

Der gesunde menschliche Organismus vermag einen geringen Blutverlust bis zu etwa 600 ccm, d. h. ca. 10 % der gesamten zirkulierenden Blutmenge, durch spontane körpereigene Regulationsmechanismen zu kompensieren, während ein massiver Volumenverlust von über 35 % den sofortigen Ersatz der verlorengegangenen Flüssigkeitsmenge erfordert (23, 40, 57). Wird der Volumenverlust nicht sofort behoben, so kommt es zu einem Zustand, der in der Literatur als hämorrhagischer Schock bezeichnet wird. Nach GRUBER (23) versteht man heute darunter "den Symptomkomplex einer akuten hämodynamischen Störung, verursacht durch eine Verminderung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens infolge Blutverlust in solchem Ausmaß, daß die Stoffwechselvorgänge in lebenswichtigen Geweben beeinträchtigt werden und daraus funktionelle, später auch morphologische Störungen resultieren."

SCHÄFER (55) teilt den Schock in drei Stadien ein. Das erste Stadium kennzeichnet die regulative Kompensation der Hypovolämie und eine Vasokonstriktion der Peripherie; im zweiten Stadium erfolgt die Dekompensation des Kreislaufs mit einer Paralyse der Vasokonstriktoren der Peripherie und Hypoxie; und in der dritten Phase resultieren daraus Organschäden und die Irreversibilität des Schocks.

AHNEFELD, HALMÁGYI und ÜBERLA (2) fassen die komplizierten pathophysiologischen Vorgänge des Schocks wie folgt zusammen:

"Der entstehende Schock ist ein alleiniges Volumenproblem, der ausgebildete dagegen wird zu einem Problem der kapillären Mangel durchblutung mit der daraus resultierenden Hypoxydose der Gewebe."

Besondere Verhältnisse liegen im Nierenkreislauf vor. Zu Beginn des Blutverlustes beteiligen sich die Nierenkapillaren nicht an der reflektorischen Vasokonstriktion und behalten ihren Gefäßwiderstand unverändert bei. Das stetige Absinken des Blutdrucks führt aber zu einer verminderten Nierendurchblutung. Die Niere versucht nun diese Durchblutungsstörungen durch Reduktion ihres Sauerstoff-Bedarfes zu kompensieren, d. h. durch eine Einschränkung der Filtratbildung und der Rückresorptionsprozesse. Es kommt folglich nicht zu einer Hypoxydose. Erst bei länger andauernder Hypotonie, die durch Erythrozyten- und Thrombozytenaggregatbildung zu einer Störung der Mikrozirkulation und zu tubulären Stasen führt, kommt es zu dem Erscheinungsbild der Schockniere. Dabei nimmt die Urinviskosität zu und die ausgeschiedene Urinmenge ab bis zur völligen Anurie (57).

Dementsprechend wird bei der therapeutischen Behandlung des Blutverlustes das Augenmerk in erster Linie auf den Ausgleich des Volumen-

defizits gerichtet, d. h. der sofortigen Wiederherstellung des zirkulierenden Blutvolumens und nicht so sehr auf den Ersatz der Sauerstoffträger (2, 24, 52).

Als Volumenersatzmittel für die Schocktherapie eignen sich:

1. Kristalloide Infusionslösungen
2. Kolloidale Volumenersatzmittel
3. Blut und Blutderivate (41).

Ein idealer Ersatz großer Blutverluste stellen Blut- und Plasmaersatzmittel dar, jedoch stehen sie meist in Notfallsituationen nicht in genügendem Maße zur Verfügung. Außerdem müssen bei der Frage nach der Notwendigkeit einer solchen Infusion unbedingt die damit verbundenen Risiken, wie Transfusionszwischenfälle und Übertragung einer Virushepatitis berücksichtigt werden (23, 40). Kristalloide Infusionslösungen verteilen sich schnell gemäß ihrer Elektrolytkonzentration im extracellulären Raum. Eine Wiederauffüllung des Kreislaufs kann daher nur erreicht werden, wenn ein Mehrfaches des verlorenen Volumens verabreicht wird (23, 40). Außerdem beobachtete man bei chirurgischen Patienten nach der Infusion von Elektrolytlösungen Ödembildungen im Operationsgebiet (56). Deshalb gibt man den kolloidalen Volumenersatzmitteln den Vorzug. Diese sind:

1. Dextrane
2. Gelatine
3. Polyvinylpyrrolidone.

Sie stellen zwar keinen vollwertigen Plasmaersatz dar, ihre Aufgabe besteht aber vor allem darin, den Kreislauf so lange zu stabilisieren, bis die körpereigene Regulation das Volumendefizit aufgefangen hat oder eine definitive Substitution durch Plasma oder Blut erfolgen kann (44, 52).

2. Blutvolumenzunahme und Nierenfunktion der kolloidalen Volumenersatzmittel

Neben der Wirkung der kolloidalen Volumenersatzmittel auf die sofortige Wiederauffüllung des verlorenen Blutvolumens ist das Schicksal der Substanzen im menschlichen Organismus von Bedeutung. Die Niere ist der kürzeste Ausscheidungsweg und scheint für die Eliminierung der Ersatzmittel in erster Linie verantwortlich zu sein (22). Dem Bau der Niere entsprechend, hängt die Ausscheidungsrate einer Substanz von der filtrierenden Funktion der Glomeruli und der resorptierenden Funktion der Tubuli ab. Die Glomerularmembran stellt eine Siebmembran dar, deren Anzahl an Poren, die für die Filtration geeignet sind, mit steigendem Molekulargewicht abnimmt (11). Bei der Bewegung der Moleküle entlang der Glomerularmembran besteht eine zusätzliche Abhängigkeit von Änderungen der Molekülgestalt, der Molekül- ladung und der glomerulären Dynamik (11, 39). Anhand zahlreicher Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß auch die kolloidalen Volumener-

satzmittel durch glomeruläre Filtration in Abhängigkeit des Molekulargewichtes und des kolloidosmotischen Druckes ausgeschieden werden (3, 11, 18, 29, 30, 51, 53, 54, 62).

Die Dextrane sind aus Glucosemolekülen aufgebaute Polysaccharide, die durch Einwirkung des Fermentes Dextranase beim Wachstum von verschiedenen Stämmen des Bacterium Leuconostoc in saccharosehaltigen Medien entstehen (22, 23). Durch partielle Hydrolyse und Fraktionierung werden die Moleküle aufgespalten, so daß sie in der Größenordnung für eine intravenöse Injektion geeignet sind. Das erste in der Klinik als Plasmaersatzstoff verwandte Dextran war Macrodex^R mit einem mittleren Molekulargewicht von 75 000 (23, 26).

GIEBISCH und WALLENIUS (18, 59) wiesen nach, daß die Nierenschwelle für Dextrane bei einem Molekulargewicht von 45 000 bis 50 000 liegt. Je größer das Molekulargewicht ist, um so größer ist der onkotische Druck, der entlang der semipermeablen Membran pro Einheit Dextranegewicht ausgeübt wird; und je kleiner das Molekulargewicht ist, um so kleiner ist der osmotische Effekt, und um so schneller wird die Substanz im Urin ausgeschieden. Fraktionen mit einem mittleren Molekulargewicht von über 50 000 werden glomerulär nicht filtriert, sondern in Leber, Milz und Nieren vorübergehend aufgenommen und verstoffwechselt (23).

Die heute als Plasmaersatzstoffe gebräuchlichsten und in der Therapie bewährtesten Dextrane

sind das Dextran 40 (Rheomacrodex^R, mittleres MG 40 000) und das Dextran 60 (Macrodex^R, mittleres MG 60 000). Durch die schnelle Infusion von Dextranen wird ein Anstieg des Blutvolumens erreicht, der bei einer mit dem Plasma isonkotischen Dextranlösung mit der zugeführten Menge äquivalent ist. Diese Volumenerhöhung und damit die Konzentration der gesamten Dextranmenge im Plasma fällt in ein paar Stunden entsprechend der Dextranausscheidung (3, 14, 38). ARTURSON und WALLENIUS (3) fanden nach Infusion des niedermolekularen Dextrans (Rheomacrodex^R) bei normo- und hypovolämischen Versuchspersonen eine rapide Urinausscheidung während der ersten Stunde, nach drei Stunden waren bereits 50 % der Dosis eliminiert, und nach vierundzwanzig Stunden haben 70 % der Rheomacrodex^R-Moleküle den Körper über die Niere verlassen. Nach Infusion von höhermolekularem Dextran (Macrodex^R) betrug die Ausscheidung nach vierundzwanzig Stunden etwa 45 %. Untersuchungen der Plasmavolumenexpansion nach der Infusion von Rheomacrodex^R zeigten einen rapiden Anstieg des Plasmavolumens sofort nach der Infusion, nach drei Stunden kehrte das Volumen zum Ausgangswert zurück, während der Urinfluß sich schon während der Infusion und sofort danach bis auf das Fünffache des Ausgangswertes erhöhte und in der späten Postinfusionszeit den Grundwert wieder erreichte (17). Diese Ergebnisse wurden auch in neueren Studien bestätigt und erweitert. So fand BRYAN (10) für das Dextran 40 eine Plasmaexpansion um das Zweifache der infundier-

ten Menge, nach einer Stunde zeigte sie sich um 50 % vermindert. Daraus ergibt sich, daß das niedermolekulare Dextran (Rheomacrodex^R) als ein "echter Plasmaexpander" anzusehen ist gemäß der heute in der Literatur üblichen Definition, die voraussetzt, daß die Zunahme des intravasalen Volumens größer ist als die infundierte Menge (2, 44). Die gleiche Wirkung zeigt auch das hochmolekulare Dextran (Macro-dex^R) jedoch verbunden mit einer langsameren Ausscheidung und damit längeren Verweildauer in der Blutbahn als das Rheomacrodex^R (19, 23, 37, 44). Dextran 60 wird zu 92 % innerhalb von zehn Tagen ausgeschieden, davon 64 % im Harn und 26 % als CO₂ in der Atemluft. In der Rekonvaleszenz nach Operationen beträgt die Ausscheidung im Harn nach zwölf Stunden 35 %, nach achtundvierzig Stunden 50 %. Den Grund für die gute Diurese nach den Dextraninfusionen (speziell den niedermolekularen) sehen GELIN und VAN KLÜTSCH (16, 35) in einer verbesserten Nierendurchblutung, während MATHESON, IRVIN und HEDLEY (47, 48, 49) diese Tatsache anhand mangelnder Beweise zurückwiesen. Sie beobachteten nach der Infusion ebenfalls eine Erhöhung der Nierenplasmaströmung. Die Steigerung der Diurese sei jedoch osmotischer Natur und könne hergeleitet werden durch das Wasser und Kristalloid, das mit den Dextranfraktionen als Lösungsmittel gegeben wurde. Bei dehydrierten Patienten nach Operationen und im hämorrhagischen Schock beobachtete man nach Infusion von Rheomacrodex^R einen deutlichen Abfall des Urinflusses. Den

Urin kennzeichnete eine sehr hohe Dextran-konzentration und eine extrem hohe Urinviskosität, was zu einem trägen Urinfluß und bis zu Oligurie und Anurie mit erweiterten Tubuli im mikroskopischen Bild führen kann (4, 8, 13, 32, 34, 50). Durch Zugabe eines geeigneten Osmodiuretikums, z. B. 2 % Mannitol, kann dieser Nebeneffekt behoben werden und die Diurese wieder normal einpendeln (8). Bei der Therapie mit Rheo-macrodex^R ist noch eine besondere spezifische Eigenschaft der niedermolekularen Dextrane von Bedeutung, das "Anti-Sludge"-Phänomen oder die disaggregierende Wirkung, die Störungen der Mikrozirkulation günstig beeinflusst (2, 23, 45).

Die zweite Art der kolloidalen Volumenersatzmittel, die Gelatine, wird aus einer Spezialgelatine aus Rinderknochen hergestellt und steht in drei Modifikationen als Oxypolygelatine (Gelifundol^R), modifizierte flüssige Gelatine (Plasmagel^R, Physiogel^R) und durch Harnstoffbrücken vernetzte Gelatine (Hämaccel^R) zur Verfügung. Die meisten Gelatinepräparate sind nicht fraktioniert und liegen als Gemische von sehr kleinen und größeren Molekülen vor mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000 (23). Da auch die Gelatine in Abhängigkeit des Molekulargewichtes ausgeschieden wird und sie mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000 weit unter der Nierenschwelle liegt, kommt es nach den Infusionen zu einer signifikanten Diuresesteigerung (24, 25, 30). Dementsprechend

fand man bei Physiogel^R-Lösungen einen geringen Volumeneffekt (25). BAUM (6) wies für das Hämaccel^R eine Verweildauer von vier Stunden in der Blutbahn nach, und FRAWLY'S (15) Untersuchungen an schwer verwundeten Patienten zeigen auf, daß nach sechs Stunden 23 % Gelatine im Kreislauf sind. Nach zweiundsiebzig Stunden wurden nur noch 3 % nachgewiesen. Die entsprechenden Mengen der Urinausscheidung betrugen nach sechs Stunden 60 % der Gelatine und nach zweiundsiebzig Stunden 75 %. COTTIER (12) fand nach Infusion von Physiogel^R nach fünfundvierzig bis sechzig Minuten eine Plasmavolumenzunahme von nur durchschnittlich 16 % und eine Urinminutenvolumenzunahme von 106 %. Dabei war das Urinminutenvolumen bei normotonischen Patienten stärker erhöht als bei Hypertonikern.

Vergleichende Untersuchungen von Gelatine- und Dextraninfusionen zeigen übereinstimmend, daß die Dextranpräparate das Blutvolumen in stärkerem Maße erhöhen als die Gelatinederivate und sie diese Eigenschaft auch über einen längeren Zeitraum besitzen (6, 44, 54, 61). LUTZ (43, 44) erklärt diese Vorgänge durch die spezifischen Eigenschaften der Kolloide. Dextran besitzt ein starkes Wasserbindungsvermögen, wodurch eine zusätzliche Wassermenge aus dem Gewebe in die Gefäßbahn einströmt, so daß der Hämatokrit bis zur Absättigung des Kolloids mit Gewebswasser absinkt, das Blutvolumen aber ansteigt. Die längere Verweildauer der Dextranlösungen gegenüber den Gelatinelösungen folgt

aus dem Molekulargewicht dieser Substanzen. Vergleiche der Urinausscheidung zwischen Rheomacrodex^R, Hämaccel^R und Macrodex^R ergaben die stärkste Verminderung des Harnzeitvolumens von 45 % für Rheomacrodex^R, eine Abnahme von 7 % für Macrodex^R und eine Zunahme des Harnzeitvolumens von 5 % für Hämaccel^R (27). Für die Gelatinepräparate konnte aber in allen Fällen eine volumenexpandierende Wirkung von mindestens drei bis vier Stunden nachgewiesen werden, die unter klinischen Bedingungen meist ausreicht, um eine Überbrückung des Kreislaufs bis zum endgültigen Ersatz mit Blut und Plasma zu gewährleisten (6, 42, 44). Im histologischen Bild sah man nach Infusionen von Rheomacrodex^R und Hämaccel^R gelegentlich morphologische Veränderungen an der Nierenstruktur in Form von erweiterten Tubuluslichtungen, vergrößerten Kapselräumen und retrahierten Gefäßschlingen der Glomerula (39, 58, 61). Diese Veränderungen können so erklärt werden, daß die nierengängigen und schlecht rückresorbierbaren kleineren Moleküle entsprechend der hohen Plasmakonzentration in relativ großen Mengen durch die Niere eliminiert und durch ihr Wasserbindungsvermögen zu einer Zunahme des Primärharnes führen. Daraus resultiert dann eine intratubuläre Drucksteigerung mit einer Dehnung der Tubuluswand und Lumenerweiterung (31).

Die dritte Gruppe der Volumenersatzmittel bildet das im zweiten Weltkrieg von der Firma Bayer entwickelte Polyvinylpyrrolidon (PVP).

Im Gegensatz zu Dextran und Gelatine ist das PVP nicht das Produkt einer biologisch vorkommenden Substanz, sondern ein vollständig synthetisches Polymer von Vinylpyrrolidon, das aus der Reaktion zwischen Acetylen, Ammoniak und Formaldehyd unter Druck entsteht (22, 23). Die bekanntesten Präparate sind Periston^R, Kollidon^R, Subtosan^R und Plasmosan^R mit einem mittleren Molekulargewicht von 25 000. Nach RAVIN et al. (53) ist die Verweildauer der Substanz proportional zur Molekülgröße, d. h. Fraktionen von 25 000 MG und weniger verlassen die Zirkulation sofort und ergeben deshalb keinen Volumeneffekt. Aufgrund der Untersuchungen von HECHT und SCHOLTAN (29) fand man 18 % der verabreichten PVP-Menge im Urin, bevor die Infusion beendet war, und drei Stunden nach der Infusion wurden 48,3 % im Urin nachgewiesen. 20 % des PVP-Präparates werden im Organismus retiniert; es gibt aber keine Anhaltspunkte über einen Abbau (29, 53). Anhand zahlreicher Untersuchungen wurde eine Speicherung der nicht im Urin eliminierten Teile des PVP im retikuloendothelialen System nachgewiesen, welche in der Mehrzahl der Fälle als irreversibel betrachtet wurde (5, 23, 33, 53). Da das Polyvinylpyrrolidon über eine zu geringe Verweildauer im menschlichen Organismus verfügt und zudem nicht abgebaut werden kann, wird diese Substanz heute praktisch nicht mehr verwendet.

Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich gemäß der Forderung, daß ein Volumenersatzmittel für

die Therapie des Schocks über eine genügend große Volumenwirkung und Verweildauer verfügen muß, daß allein die Dextrane und Gelatine diese Voraussetzungen erfüllen und somit imstande sind, zu einem schnellen Ausgleich des Volumendefizits zu führen und damit den Schock mit all seinen Folgen abzufangen.

3. Fragestellung

In zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Veränderungen des Blutvolumens nach Infusionen von kolloidalen Volumenersatzmitteln abhängig sind von Molekülgröße, Molekülstruktur, der Molekulargewichtsverteilung, der Konzentration und dem damit verbundenen kolloidosmotischen Druck und nicht zuletzt auch vom Hydrationszustand des Patienten (2, 23, 54). Die in allen Fällen bestätigte Blutvolumenzunahme wurde im wesentlichen in einer Vermehrung des Plasmavolumens gesehen, da das Erythrozytenvolumen meist nahezu unverändert blieb. Nur vereinzelt wurde ein geringer Anstieg des Erythrozytenvolumens gefunden, der durch die Eröffnung vorher nicht durchströmter Kapillargebiete gedeutet wird. Daraus resultiert auch eine Abnahme der Hämatokritwerte (9, 20, 21, 45). Das allmähliche Verschwinden der Moleküle aus dem Plasma führt zu einer Abnahme der durch die Infusion erreichten Volumenhöhe und zu einem Anstieg der Diurese. Aus dieser Beobachtung heraus ergibt sich die Frage

nach einer Beziehung zwischen Volumenzunahme und Urinausscheidung (20). In der Literatur wurde darüber keine Einigkeit erzielt.

MATHESON, IRVIN und HEDLEY (48, 49) fanden nach Infusionen von niedermolekularem Dextran sowohl in Dextrose- als auch in Salzlösung eine vermehrte Diurese und deuteten diese als das Ergebnis der Plasmavolumenexpansion. Auch die Untersuchungen von BEERHALTER und FRAWLY (7, 15) nach Dextran- und Gelatineinfusionen zeigten die Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens und die Dauer der Expansion als indirekt proportional zur Urinausscheidung. Einen eindeutigen Beweis für die Beziehungen zwischen den Variablen legt GÖLTNER (20, 21) so dar:

Vor den Infusionen von Dextran- sowie Gelatinepräparaten bestanden gemäß einem Korrelationskoeffizienten von 0,02 keine Zusammenhänge zwischen Blutvolumen und Diurese. Nach den Infusionen ergab der mittlere Volumenanstieg zusammen mit der im Durchschnitt vermehrt ausgeschiedenen Harnmenge fast die Infusionsmenge. Dextran- und Gelatineinfusionen führten also zu einer mehrere Stunden andauernden Harnflut, die eine Abhängigkeit von der Höhe der Blutvolumenzunahme aufwies.

Im Gegensatz zu den vorstehenden Beobachtungen wiesen BERGSTRÖM et al. (9) nach Infusionen von Dextran 70 in Glucoselösung eine vermehrte Diurese nach, die das Vierfache des Normalwertes betrug, während die Diurese nach der Infusion

von Dextran 70 in NaCl-Lösung nur um 50 % anstieg. Bei beiden Serien war die Expansion des Plasmavolumens gleich. Daraus folgerten die Autoren, daß ein akuter Anstieg des Blutplasmavolumens keinen Einfluß auf die Urinausscheidung ausübt.

Aufgrund neuerer Erkenntnisse der Schocktherapie wurden in den letzten Jahren die physikalisch-chemischen Eigenschaften der kolloidalen Volumenersatzmittel geändert, um ein Optimum an Wirkung zu erzielen, so daß die Ergebnisse der früheren Forschungen heute irreführend sein können.

In der vorliegenden Arbeit wird die Größe der Plasmavolumenexpansion und die Urinausscheidung nach der Infusion von 500 ml

- zweier dextranshaltiger Volumenersatzmittel
(Rheomacrodex^R, eine 10 %ige Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 37 200 und
Macrodex^R, eine 6 %ige Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 58 300),
- eines gelatinehaltigen Volumenersatzmittels
(Hämaccel^R, eine 3,5 %ige Lösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 35 000),

- eines polyvinylpyrrolidonehaltigen Volumen-
ersatzmittels

(Periston^R, eine 4 %ige Lösung mit
einem mittleren Molekulargewicht
von 30 000)

untersucht.

Es soll die Frage geklärt werden, ob ein Zusam-
menhang zwischen diesen beiden untersuchten Größen
nachzuweisen ist.

II. Eigene Untersuchungen

1. Versuchsplanung

Der Grundgedanke der Versuchsplanung war der, den Kreislauf nach einer Blutentnahme mit einem Volumenersatzmittel wieder aufzufüllen und die Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens, insbesondere des Plasmavolumens, und der Urinausscheidung zu messen.

Die Untersuchungen sollten nicht an normovolämischen Probanden durchgeführt werden, da eine plötzliche Volumenzunahme Gegenregulationen hervorruft, die nicht kontrollierbar sind und die bei Patienten mit einer durch Blutverlust bedingten Hypovolämie während der Wiederauffüllung nicht zu erwarten sind. Andererseits ist auch bei einem Schockmodell, wobei mindestens 1 000 ml Blut entnommen werden muß, mit vermehrten körpereigenen Kompensationsmechanismen und Gegenregulationen zu rechnen, z. B. mit der Ausschüttung von Katecholaminen (2). In allen Versuchen wurden daher 400 ml Blut vor der Infusion der Testlösung entnommen.

2. Versuchsanordnung und Versuchsdurchführung

Die Messungen wurden an sechs verschiedenen Gruppen von insgesamt 140 Versuchspersonen männlichen Geschlechts durchgeführt. Alle Probanden waren herz- und kreislaufgesund und zeigten keine Nierenschädigungen. Den

vier Hauptgruppen, mit je 30 Versuchspersonen, wurden zwei Kontrollgruppen mit je 10 Versuchspersonen zum Vergleich gegenübergestellt, wie Tabelle 1 veranschaulicht.

Da alle kolloidalen Volumenersatzmittel isotonen Salzlösungen enthalten, war es von Interesse festzustellen, welche Volumenwirkung und Diurese eine isotonen Salzlösung als solche bewirkt, um die spezifische Kolloidwirkung davon abtrennen zu können. Darüber sollte die erste Vergleichsgruppe eine Aussage machen. In der Gruppe I wurden daher nach Entnahme von 400 ml Blut, 500 ml isotonen Salzlösung (0,9 % NaCl) infundiert.

Die zweite Vergleichsgruppe zeigt die Volumenwirkung von Plasma. Die Gruppe II bekam 500 ml Plasma-Protein-Lösung (PPL) infundiert.

In den vier Hauptgruppen wurden handelsübliche Volumenersatzlösungen untersucht, die Unterschiede in der kolloidalen Substanz, im Molekulargewicht, der Molekulargewichtsverteilung, der Molekülform und dem prozentualen Kolloidanteil aufweisen.

In der Gruppe III wurden 500 ml Rheomacrodex^R, eine 10 %ige Dextranlösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 37 200, infundiert.

In der Gruppe IV wurden 500 ml Macrodex^R, eine 6 %ige Dextranlösung mit einem mittleren Mole-

Tab. 1: Aufteilung der Versuchsgruppen

Versuchs- gruppe	Entnahme	Infusionslösung	Anzahl der Vers. Pers.
Gruppe I	400 ml	500 ml NaCl, 0,9 %	10 Kontroll-
Gruppe II	400 ml	500 ml PPL-Lösung	10 gruppen
Gruppe III	400 ml	500 ml Rheomacrodex ^R	30
Gruppe IV	400 ml	500 ml Macrodex ^R 6 %	30 Haupt-
Gruppe V	400 ml	500 ml Hämaccel ^R	30 gruppen
Gruppe VI	400 ml	500 ml Periston ^R	30

Tab. 2: Physikalisch-chemische Daten von Rheomacrodex^R,
Macrodex^R, Hämaccel^R, Periston^R

$\bar{M}_w$ = Gewichtsmittel des Molekulargewichtes

	Konzentration	$\bar{M}_w$	MG-Verteilung	Elektrolyt- gehalt Zusätze	Wasser- bindungs- kapazität ml/g
Rheo- macrodex ^R	10 %	40000	15000- 80000	0,9% NaCl od. 5% Gluc. od. 5% Sorbit	~9,2
Macrodex ^R	6 %	60000	25000- 110000	Na ⁺ K ⁺ Ca ⁺⁺ Mg ⁺⁺ Cl ⁻ Laktat	~5,6
Hämaccel ^R	3,5 %	35000	4300- 280000	Na ⁺ K ⁺ Ca ⁺⁺ Cl ⁻	in vivo nicht bekannt
Periston ^R	4 %	25000	4100- 189000	NaCl KCl CaCl ₂ MgCl ₂ NaHCO ₃	-

Die Blutvolumenbestimmung erfolgte vor der Entnahme (1), nach der Entnahme (2) und nach der Infusion der vier Testlösungen (3), weiterhin 90 Minuten nach der Infusion (4) und 240 Minuten nach der Infusion (5).

Die Zeitpunkte der Messungen wurden in dieser Folge gewählt, um eine Beurteilung des zirkulierenden Blutvolumens von der Ausgangslage über die Entnahme und Wiederauffüllung bis zu vier Stunden nach der Infusion zuzulassen. Der genaue Versuchsablauf war folgender (Abb. 1):

Den Probanden wurde 6 Stunden vor Versuchsbeginn Flüssigkeits- und Nahrungskarenz auferlegt. 30 Minuten vor Versuchsbeginn nahmen sie Ruhelage ein, währenddessen wurde eine dreimalige Puls- und Blutdruckkontrolle und eine kreislaufanalytische Messung durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Ausgangsvolumens (Zeitpunkt der Messung 1). Nun wurde die Blutentnahme von 400 ml innerhalb von 15 Minuten durchgeführt und danach die zweite Volumenbestimmung (2). Ihr folgte die Infusion von 500 ml Testlösung innerhalb von 15 Minuten und 5 Minuten nach Beendigung der Infusion die dritte Volumenbestimmung (3). 90 Minuten nach Infusionsende erfolgte die vierte Volumenbestimmung (4) und 240 Minuten nach Beendigung der Infusion die fünfte Volumenbestimmung (5). Die Menge der spontanen Urinausscheidung wurde 90 Minuten nach Beendigung der Infusion (4) und nach 240 Minuten nach Infusionsende gemessen (5).

Während des Versuchsablaufes durften die Versuchspersonen keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Zwischen der vierten und fünften Bestimmung standen sie auf, nahmen jedoch 30 Minuten vor der letzten Volumenbestimmung die Ruhelage wieder ein.

Die Blutentnahmen erfolgten an einer Dauerkannüle, die nach jeder Entnahme mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült und mit einem Mandrin verschlossen wurde. Bei der Injektion für die Jod¹³¹-Albumin-Dosis wurde jedesmal eine andere Armvene punktiert. Die Injektionen der Testdosis und die Entnahmen des Postmix-Blutes wurden nie am selben Arm vorgenommen.

3. Untersuchungsmethoden

a) Plasmavolumen

Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge erfolgte mit Hilfe des von WILLIAMS und FINE (63) entwickelten Volemetrons.

Dieses Gerät arbeitet nach folgendem Prinzip: Das Blutvolumen wird durch die Verdünnung einer in den Kreislauf injizierten bekannten Substanz, und zwar eines radioaktiv markierten Humanalbumins, bestimmt. Bei gleichmäßiger Verteilung der Testsubstanz gilt die Gleichung

$$V = \frac{N}{n}$$

wobei V das Volumen, N die Menge der injizierten Testsubstanz und n die Konzentration der Testsubstanz in der Probe darstellt. Zuerst wird N allein in der direkten Messung der Radioaktivität der Testsubstanz in der Spritze berechnet und vom Gerät gespeichert. Nach Injektion der Dosis wird die Aktivitätsmenge in der leeren Spritze gemessen und von dem ersten gespeicherten Wert abgezogen. Vor und nach Gabe der Testdosis werden gleiche Mengen Blut in heparinisierten Röhrchen entnommen (Praemix- und Postmix-Proben). Die Aktivitätsproben dieser beiden Proben werden gleichzeitig im Volumetron gemessen und aus dem Verhältnis $N : n$ das Blutvolumen errechnet. Für eine Einzelbestimmung wird, einschließlich der Mischungszeit von 10 Minuten, eine Zeit von etwa 15 bis 20 Minuten benötigt.

Wir verwendeten das mit Jod¹³¹ markierte Humanalbumin der Firma Philips-Duphar in Amsterdam. Die Präparate wurden stets unter gleichen Bedingungen angeliefert und kühl gelagert. Die Aktivität der angewandten Dosen lag zwischen 2,5 und 5 Mikro-Curie. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist eine konstante Mischungszeit, d. h. die Zeit zwischen Dosisinjektion und Entnahme der Postmix_Probe, die in den Versuchen 10 Minuten betrug. Wegen des unterschiedlichen Gehaltes der verschiedenen Präparate an freiem Jod sind vergleichbare Ergebnisse nur dann zu erhalten, wenn die in einer Versuchsanordnung verwandten Dosen vom gleichen Hersteller bezogen wurden.

Diese Methode erlaubt keine exakte Bestimmung des absoluten Gesamtblutvolumens. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen besteht aber kein Zweifel daran, daß die erreichten Volumina nach einer Mischungszeit von 10 Minuten für klinische Fragestellungen ausreichen und eine verlässliche Grundlage für therapeutische Maßnahmen darstellen (1, 63). Der Meßfehler liegt etwa in der Größenordnung von $\pm 4 \%$ (28). Eine Vorbehandlung mit Jod zur Blockierung der Schilddrüse wurde bewußt unterlassen, da Voruntersuchungen zeigten, daß damit die Genauigkeit der Methode bei der kurzen Mischungszeit nicht zu verbessern war.

Die Bestimmung des Hämatokrits erfolgte mit der Ecco-Microzentrifuge. Bei einer Umdrehungszahl von 13 400/Minute konnten die Werte nach 3 Minuten Zentrifugieren abgelesen werden. Nach Bestimmung des Hämatokrits wurde über die folgende Formel

$$\frac{\text{Blutvolumen} \times \text{Hämatokrit}}{100} = \text{Erythrozytenvolumen}$$

das Erythrozytenvolumen errechnet. Nun konnte das Plasma volumen aus der Differenz Blutvolumen - Erythrozytenvolumen ermittelt werden.

b) Urinausscheidung

Da es sich bei den Probanden um freiwillige, völlig gesunde Personen handelte, wurde vor

einer Katheterisierung wegen den Gefahren der Verletzung, Einschleppen von Bakterien und einer daraus resultierenden Infektion der Harnblase abgesehen. Wir beschränkten uns deshalb auf die Sammlung der spontanen Urinmenge 90 Minuten nach Beendigung der Infusion (4) und 240 Minuten nach Infusionsende (5).

4. Statistische Auswertung

Durch die statistische Auswertung der Meßwerte sollte geklärt werden:

1. Unterscheiden sich die benutzten Volumenersatzmittel bezüglich ihrer Wirkung auf das Plasmavolumen?
2. Bestehen zwischen den mit verschiedenen Plasmaersatzmitteln behandelten Probandengruppen Unterschiede in der Menge des ausgeschiedenen Urins?

Diese beiden Fragen sollten jeweils für Zeitpunkt (4) und (5) des Versuchsablaufes (s. Abb. 1) beantwortet werden. Zu diesem Zweck wurden Differenzen der Plasmavolumen-Messungen der Zeitpunkte (4) - (2) und (5) - (2) gebildet. Die gemessenen Urinmengenangaben wurden unverändert verwendet. Zur statistischen Beurteilung dieser Meßwerte wurden vier einfache Varianzanalysen angesetzt. Die Einzelheiten dieses Verfahrens sind bei WEBER (60) beschrieben.

Hier sollen nur einige Anmerkungen gemacht werden, die das Verständnis der Ergebnistabellen erleichtern. Die Varianzanalyse eliminiert aus der Gesamtstreuung der Meßergebnisse die Streuungen einzelner Einflußgrößen (Faktoren) sowie deren gegenseitige Beeinflussung (Wechselwirkung) und beurteilt diese unabhängig voneinander.

Im Falle der einfachen Varianzanalyse wird die Gesamtstreuung in zwei Anteile zerlegt. Der erste Anteil entspricht der Variabilität zwischen den Gruppen (in unserem Fall zwischen den Volumenersatzmitteln). Der zweite Anteil mißt die Variabilität zwischen den Probanden innerhalb der Gruppen. Diese beiden Anteile werden in der zweiten Spalte der Varianzanalysetabelle (Summe der Abweichungsquadrate = SAQ) aufgeführt. Die Division der SAQ durch die sogenannten Freiheitsgrade (FG, dritte Spalte) führt zu den Mittleren Abweichungsquadraten (MAQ, Spalte 4), die das eigentliche Streuungsmaß darstellen. Im F-Test (Spalte 5) wird geprüft, ob dieser Streuungsanteil wesentlich größer ist als nach der Versuchsstreuung zu erwarten. Die Beurteilung der errechneten F-Werte erfolgt nach Festsetzung einer geeigneten Irrtumswahrscheinlichkeit "p" durch Vergleich mit den tabulierten Werten der F-Verteilung.

Ist der berechnete Wert größer als der Tabellen-F-Wert für $p = 0,01$, so spricht man von einem signifikanten Ergebnis.

Die Annahme, daß zwischen den Gruppen keine

wesentlichen Unterschiede bestehen (sog. Nullhypothese), kann dann nicht aufrecht erhalten werden.

Wird jedoch nur der kleinere Tabellenwert für $p = 0,05$ überschritten, so spricht man von statistisch auffälligem Ergebnis.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse sind in den Tabellen 5, 6, 7 und 8 dargestellt und werden im Abschnitt 5 besprochen.

Der F-Test im Rahmen der einfachen Varianzanalyse liefert nur die pauschale Aussage: "Die untersuchten Volumenersatzmittel sind nicht als gleichwertig anzusehen."

Um nun zu entscheiden, welche der Mittelwertsdifferenzen 1 - 2, 1 - 3 usw. sich mehr als nur zufällig von 0 unterscheiden, wurden für die Erwartungswerte dieser Differenzen Konfidenzintervalle nach Scheffé berechnet.

Diese Konfidenzintervalle haben folgende Form:

$$\hat{L} - S \cdot \sqrt{\text{MAQ}_{\text{innerh.}} \cdot \sum_j \frac{c_j^2}{r_j}} \leq L \leq \hat{L} + S \cdot \sqrt{\text{MAQ}_{\text{innerh.}} \cdot \sum_j \frac{c_j^2}{r_j}}$$

$\hat{L}$ die zu beurteilende Mittelwertsdifferenz

L Erwartungswert der Mittelwertsdifferenz

$S = (k - 1) F_{1 - \alpha/k - 1/f}$

$F_{1 - \alpha}$ kritischer Wert der F-Verteilung bei Irrtumswahrscheinlichkeit α und $k - 1$ Zähler- sowie f Nenner-Freiheitsgraden.

k Anzahl der verglichenen Mittelwerte

MAQ_{innerh.} wird der Varianzanalyse entnommen.

j Gruppenindex

c_j Koeffizient für den j-ten in der Differenz
verwendeten Gruppenmittelwert (hier ist c = 1)

r_j Anzahl der dem j-ten Mittelwert zugrunde
liegende Einzelwerte.

Eine Mittelwertsdifferenz L ist dann signifikant
von 0 verschieden, wenn ihr Betrag größer ist
als der Ausdruck

$$S \cdot \sqrt{\text{MAQ}_{\text{innerh.}} \sum_j \frac{c_j^2}{r_j}}$$

Die Ergebnisse der für alle Zweierkombinationen
von Volumenersatzmittel durchgeführten Scheffé-
Tests sind in den Tabellen 9, 10 und 11 darge-
stellt. Signifikante Unterschiede sind durch
zwei Sternchen (+ +) gekennzeichnet.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der
Plasmavolumendifferenzen der Zeitpunkte (4)
- (2) und (5) - (2) und die Werte der
Urinausscheidung zu den beiden Zeitpunkten (4)
und (5) sind in den Tabellen 3 und 4 zusammen-
gefaßt.

Die Abbildungen 2, 3, 4 und 5 veranschaulichen
die Mittelwerte und Standardabweichungen der
Plasma- und Urinwerte zu den oben genannten
Zeitpunkten nach der Infusion der verschiedenen
Volumenersatzmittel in Form von Säulendiagrammen.

Tab. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen
zu Zeitpunkt (4)

Die Zahlen in Klammern geben die
Standardabweichungen wieder.

Gruppe	Plasmavolumen (4) - (2)	Urinmenge (4)
I NaCl	90,50 (293,59)	270,00 (54,62)
II PPL	413,13 (155,28)	263,00 (111,46)
III Rheomacrodex ^R	481,37 (271,37)	252,67 (106,61)
IV Macrodex ^R	514,24 (354,74)	243,50 (100,47)
V Hämaccel ^R	324,42 (300,03)	214,00 (67,18)
VI Periston ^R	141,53 (169,11)	335,16 (151,46)

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen
zu Zeitpunkt (5)

Die Zahlen in Klammern geben die
Standardabweichungen wieder.

Gruppe	Plasmavolumen (5) - (2)	Urinmenge (5)
I NaCl	-71,77 (277,26)	131,00 (50,71)
II PPL	480,50 (330,57)	129,00 (45,81)
III Rheomacrodex ^R	428,26 (267,92)	142,00 (54,37)
IV Macrodex ^R	431,94 (258,86)	142,83 (66,72)
V Hämaccel ^R	297,73 (249,60)	126,00 (64,72)
VI Periston ^R	102,84 (168,03)	160,65 (75,85)

Tab. 5: Ergebnis der Varianzanalyse für die
Plasmavolumendifferenz von Zeitpunkt
(4) - (2)

Der Wert in Klammern ist der kritische
Wert der F-Verteilung bei einer Irrtums-
wahrscheinlichkeit $p = 0,01$

Variationsursache	SAQ	FG	MAQ	F
Zwischen	3406460,26	5	681292,05	8,98 (3,16)
Innerhalb	10246077,67	135	75896,87	
Total	13652537,92	140		

Tab. 6: Ergebnis der Varianzanalyse für die
Urinausscheidung zum Zeitpunkt (4)

Der Wert in Klammern ist der kritische
Wert der F-Verteilung bei einer Irrtums-
wahrscheinlichkeit $p = 0,01$

Variationsursache	SAQ	FG	MAQ	F
Zwischen	248531,78	5	49706,36	4,25 (3,16)
Innerhalb	1580048,36	135	11704,06	
Total	1828580,14	140		

Tab. 7: Ergebnis der Varianzanalyse für die
Plasmavolumendifferenz von Zeitpunkt
(5) - (2)

Der Wert in Klammern ist der kritische
Wert der F-Verteilung bei einer Irrtums-
wahrscheinlichkeit $p = 0,01$

Variationsursache	SAQ	FG	MAQ	F
Zwischen	3928276,79	5	785655,36	12,70 (3,16)
Innerhalb	8353973,12	135	61881,28	
Total	12282249,91	140		

Tab. 8: Ergebnis der Varianzanalyse für die
Urinausscheidung zum Zeitpunkt (5)

Der Wert in Klammern ist der kritische
Wert der F-Verteilung bei einer Irrtums-
wahrscheinlichkeit $p = 0,05$

Variationsursache	SAQ	FG	MAQ	F
Zwischen	21280,65	5	4256,13	1,04 (2,28)
Innerhalb	550901,26	135	4080,75	
Total	572181,91	140		

Tab. 9: Scheffé-Test für die Plasmavolumendifferenzen zu den Zeitpunkten (4) - (2)

	NaCl I	PPL II	Rheo- macrodex III	Macrodex IV	Hämaccel V
PPL II	-				
Rheo- macrodex III	+	-			
Macrodex IV	++	-	-		
Hämaccel V	-	-	-	-	
Periston VI	-	-	++	++	-

Tab.10: Scheffé-Test für die Plasmavolumendifferenzen zu den Zeitpunkten (5) - (2)

	NaCl I	PPL II	Rheo- macrodex III	Macrodex IV	Hämaccel V
PPL II	++				
Rheo- macrodex III	++	-			
Macrodex IV	++	-	-		
Hämaccel V	++	-	-	-	
Periston VI	-	++	++	++	-

Tab.11: Scheffé-Test für die Urinausscheidung zu dem Zeitpunkt (4)

	NaCl I	PPL II	Rheo- macrodex III	Macrodex IV	Hämaccel V
PPL II	-				
Rheo- macrodex III	-	-			
Macrodex IV	-	-	-		
Hämaccel V	-	-	-	-	
Periston VI	-	-	-	-	++

- ++ signifikanter Unterschied
- + auffälliger Unterschied
- kein signifikanter Unterschied

Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen von Plasmavolumendifferenzen zwischen den Zeitpunkten (4) und (2) nach Gabe von Volumenersatzmitteln

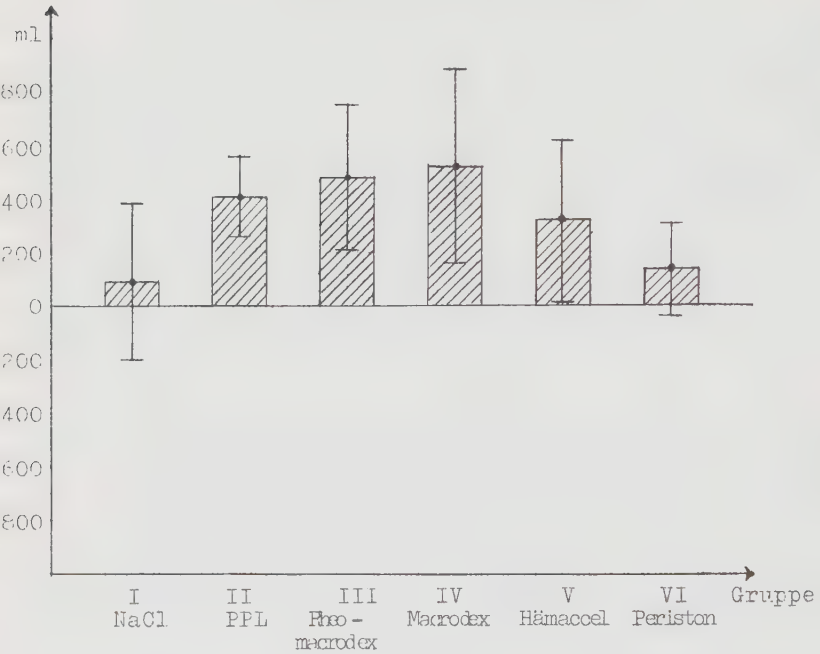


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Urinausscheidung zu dem Zeitpunkt (4) nach Gabe von Volumenersatzmitteln

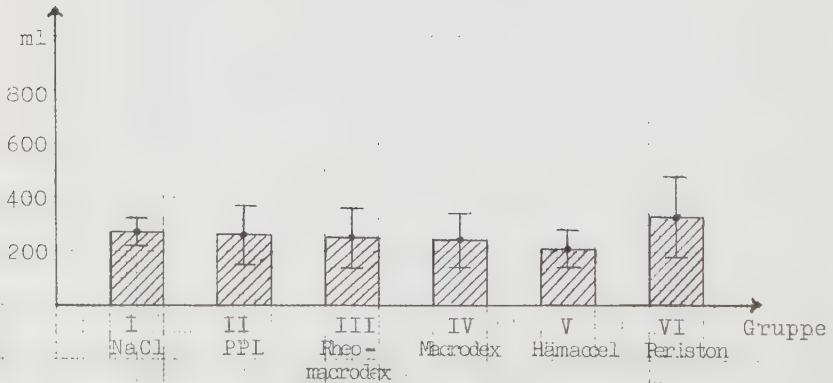


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen von Plasmavolumendifferenzen zwischen den Zeitpunkten (5) und (2) nach Gabe von Volumenersatzmitteln

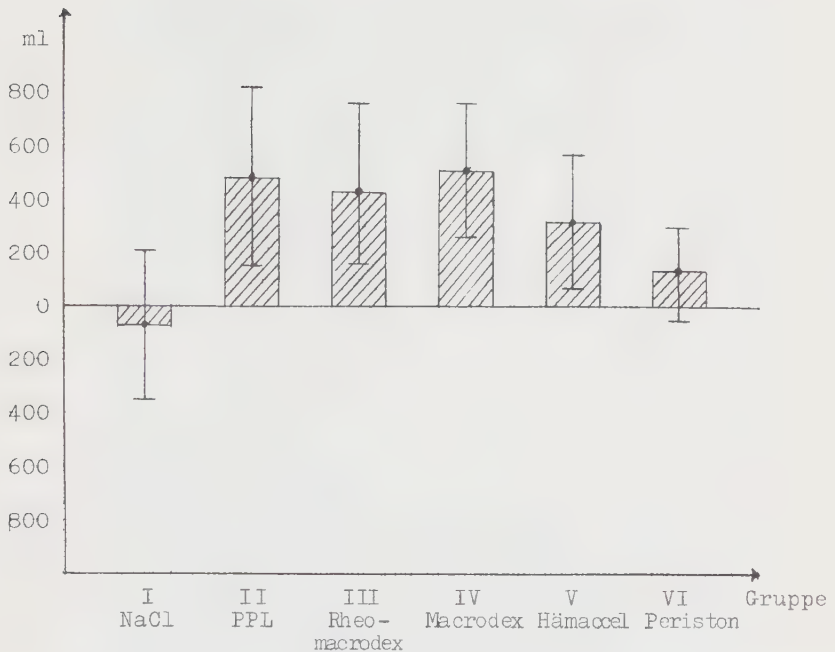
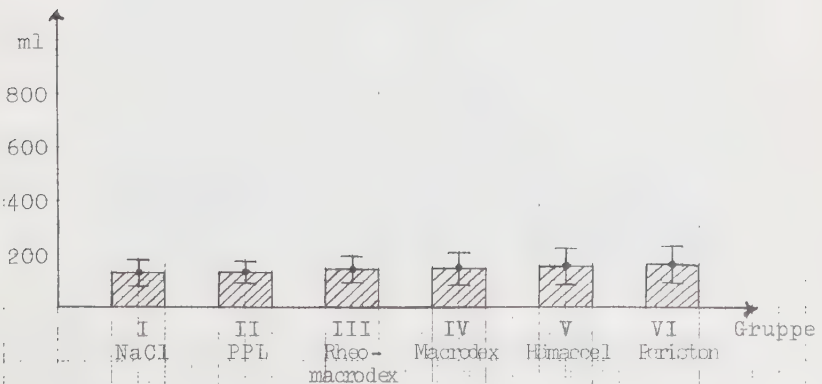


Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Urinausscheidung zu dem Zeitpunkt (5) nach Gabe von Volumenersatzmitteln



5. Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse des Plasmavolumens und der Urinausscheidung wurden in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßt. Eine Aussage über die Volumenwirkung der Infusionslösungen nach 90 Minuten und 240 Minuten ergab sich aus den Differenzen der Werte für das Plasmavolumen zu den Zeitpunkten (4) - (2) bzw. (5) - (2). Die entsprechenden Werte der Urinausscheidung zu den beiden Zeitpunkten (4) und (5) wurden den Blutwerten gegenübergestellt.

Wir kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Infusionen aller Lösungen wiesen nach 90 Minuten eine Erhöhung des Plasmavolumens auf, die den niedrigsten Wert für die isotone Salzlösung zeigte. Nach 240 Minuten konnte für die NaCl-Lösung keine Volumenwirkung mehr nachgewiesen werden, während die Werte der anderen Lösungen im wesentlichen konstant geblieben waren. Im gleichen Beobachtungszeitraum wurde von allen Gruppen ca. 53 % der infundierten Flüssigkeitsmenge nach 90 Minuten ausgeschieden. Diese Urinmenge verminderte sich nach 240 Minuten auf 28 % der Infusionslösung.
2. Von den beiden Kontrollgruppen zeigte die Gruppe I nach Infusion der isotonen Kochsalzlösung keine ausreichende Volumenzunahme verbunden mit einer sehr hohen Urinausscheidung von 270 ml nach 90 Minuten und 131 ml

nach 240 Minuten. Dieses Ergebnis bestätigt, daß infundiertes NaCl den Kreislauf schnell wieder verläßt und ausgeschieden wird. Hingegen führte die Infusion der Plasma-Protein-Lösung (Gruppe II) zu einer nachweisbaren Wiederauffüllung des Kreislaufs. Das Plasmavolumen nahm um 413 ml gegenüber dem Ausgangswert nach Entnahme von 400 ml Blut vor der Infusion zu, und dieser Wert stieg nach 240 Minuten sogar auf 480 ml an, während der Urinwert von 263 ml auf 129 ml abfiel.

3. Nach den Infusionen der beiden Dextranlösungen konnten nach 90 Minuten nach Beendigung der Infusion die stärkste Volumenzunahme innerhalb der Gruppen nachgewiesen werden. Den höchsten Wert erreichte die Macrodex^R-Lösung (Gruppe IV) mit 514 ml gegenüber der Rheomacrodex^h-Lösung (Gruppe III) mit 481 ml. Die Diurese zeigte für beide Gruppen fast die gleichen Werte. Nach 240 Minuten fielen die Plasmawerte gering ab auf 428 ml bzw. 431 ml, und auch hier blieb die Urinmenge für beide Lösungen mit 142 ml gleich. Mit der Infusion der beiden Dextran-Lösungen war es demnach möglich, das Volumendefizit wieder völlig aufzufüllen. Der Ausgangswert des Blutvolumens vor der Entnahme von 400 ml konnte erreicht werden.
4. Nach der Infusion von Hämaccel^R (Gruppe v) wurde eine Erhöhung des Plasmavolumens um ca. 65 % der zugeführten Flüssigkeitsmenge zum Zeitpunkt (4) gefunden. Die Vermehrung

des Plasmavolumens fiel 240 Minuten nach Beendigung der Infusion gering ab. Die entsprechenden Urinmengen betrugen 214 ml (4) und 126 ml (5). Mit Hämaccel^R konnte also kein Ausgleich des Volumendefizits erreicht werden.

5. Nach der Infusion von 500 ml Periston^R (Gruppe VI) beobachteten wir eine nachweisbare, aber nur noch geringe Volumenzunahme, die im Beobachtungszeitraum annähernd konstant blieb. Gegenüber allen anderen Gruppen zeigte Periston^R die stärkste Diurese 90 Minuten nach Beendigung der Infusion mit einem Wert von 335 ml. Er fiel danach stetig ab und wurde nach 240 Minuten mit 161 ml immer noch als der höchste Wert innerhalb der sechs Gruppen gemessen.
6. Der Vergleich der Gruppen untereinander für die einzelnen Variablen nach dem Scheffé-Test (Tab. 9, 10 und 11) ergab 90 Minuten nach Infusionsende signifikante Unterschiede in der Plasmavolumenexpansion der Dextran-Lösungen zu Periston^R, von Macrodex^R zu NaCl, und eine auffällige Differenz zeigte sich zwischen Rheomacrodex^R und NaCl. Nach 240 Minuten konnten für alle Gruppen mit Ausnahme des Periston^R statistisch gesicherte Unterschiede in der Volumenwirkung gegenüber NaCl nachgewiesen werden. Die Periston^R-Lösung unterschied sich signifikant von den beiden Dextran-Lösungen und PPL. Die Diurese erreichte zu beiden Zeitpunkten bei allen Gruppen die gleiche Größenordnung und wies nur einen signifikanten Unterschied zwischen Periston^R und Hämaccel^R nach 90 Minuten auf, der nach 240 Minuten nicht mehr nachweisbar war.

III. Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen wurde das Verhalten des Plasmavolumens und der Urinausscheidung nach der Infusion von 500 ml Rheomacrodex^R-, Macrodex^R-, Hämaccel^R- und Periston^R-Lösung geprüft. Um gleiche Ausgangsbedingungen zu erhalten, wurde allen Probanden vor der Infusion 400 ml Blut entnommen.

Die Infusionen von Dextranlösungen zeigten als einzige Volumenersatzmittel eine dem Blut und Plasma identische Volumenwirkung und Verweildauer in dem von uns beobachteten Zeitraum und stellen somit einen guten Ersatz für die Überbrückung des Kreislaufs in der ersten Phase des Schocks dar. FLEMING (14) wies nach, daß der Anstieg des Blutvolumens nach der Infusion einer sechsprozentigen Dextranlösung der zugeführten Flüssigkeitsmenge annähernd äquivalent war. Dies konnte in den vorliegenden Untersuchungen sowohl für das hochmolekulare Macrodex^R als auch für das niedermolekulare Rheomacrodex^R bestätigt werden.

Die in der Literatur aufgezeigte überschießende plasmaexpandierende Wirkung des Rheomacrodex^R konnte 90 Minuten nach Beendigung der Infusion nicht mehr nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt erzielte Macrodex^R einen höheren Wert der Plasmavolumenzunahme von 514 ml als Rheomacrodex^R mit 481 ml.

Die Gelatineinfusionen und das Periston^R führten nur zu einer geringen Volumenzunahme, die das Volumendefizit nicht ausgleichen konnte. Die Werte der Plasmavolumenzunahme für die Gelatine blieben jedoch nach 240 Minuten konstant. Zu den gegebenen Zeitpunkten fanden sich noch ca. 60 % der Gelatine in der Blutbahn. Diese Ergebnisse und damit eine Verweildauer von rund drei bis vier Stunden wurden von vielen Autoren bestätigt (6, 20, 42, 44).

Während die Vermehrung des Plasmavolumens für die einzelnen Infusionslösungen zu den beiden Zeitpunkten großen Schwankungen unterworfen war, zeigte die Urinausscheidung für alle Gruppen annähernd konstante Werte sowohl 90 Minuten als auch 240 Minuten nach Infusionsende. Eine Ausnahme machte das Periston^R, das eine signifikante Diurese - steigerung gegenüber der Hämaccel^R-Lösung aufwies. Dies steht mit der Aussage RAVIN's (52) in Einklang, daß Molekulargewichte von 25 000 und weniger die Zirkulation sofort verlassen und keinen Volumeneffekt ergeben. Eine überschießende Diurese nach der Gelatineinfusion, von der in der Literatur berichtet wird (15, 24) konnten wir nicht feststellen. Auch die von ARTURSON und WALLENIOUS (3,4) beobachtete höhere Urinausscheidung nach Rheomacrodex^R im Vergleich zu Macrodex^R konnten wir nicht bestätigen. Wir erhielten für beide Dextranlösungen fast die gleichen Werte, die nach 90 Minuten 50 % der infundierten Flüssigkeitsmenge entsprachen und sich nach 240 Minuten auf 28 % der infundierten Lösungen verminderten.

Mit der Zunahme des Plasmavolumens und der Diurese stellt sich die Frage nach dem Regulationsmechanismus. In der Literatur wird der diuretische Effekt der Volumenersatzmittel folgendermaßen gedeutet (1, 20, 21):

Renale Volumenreceptoren können den Renin-Angiotensinmechanismus hemmen, so daß weniger Aldosteron sezerniert wird. Dies würde eine Steigerung der Diurese und Natriurese sowie eine Abnahme der Kaliurese bedingen.

Weiterhin ist die Funktion der Niere von Bedeutung, die vor allem von der Durchblutung abhängt. So kann eine Steigerung der Nierendurchblutung zugunsten des Nierenmarkes zu einer Diuresesteigerung führen.

Nach GAUER und HENRY wird die Diurese durch Reflexe geregelt. Eine Vermehrung des Blutvolumens wirkt auf Receptoren im linken Vorhof, die über Vagusfasern zentralwärts geleitet werden. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Adiuretinausschüttung des Hypophysenhinterlappens und damit zu einer verminderten Rückresorption von Wasser in der Niere und erhöhter Diurese.

Schließlich kann die Diurese durch das Vorhandensein von Osmoreceptoren zustande kommen, die im Gebiet der Carotis interna liegen und den Druck des Blutes überwachen. Bei Erhöhung des osmotischen Druckes werden sie stärker erregt und lösen über den Nervus Supraopticus und Paraventricularis im Hypothalamus eine Ausschüttung von Adiuretin aus. Sinkt dagegen der osmotische Druck des Blutes,

so werden die Osmoreceptoren gehemmt, die Hormonausschüttung wird vermindert, so daß es zu einer Wasserausscheidung kommt.

In den vorliegenden Befunden konnte kein eindeutiger Beweis für einen direkten Einfluß der Plasmavolumenexpansion auf die Diurese erbracht werden. Die unterschiedliche Zunahme des Plasmavolumens, die vor allem beim Vergleich der niedermolekularen Testlösungen mit den höhermolekularen signifikante Unterschiede aufweist, und die signifikante Erhöhung der Diurese nach Periston^R lassen eine Steuerung der Diurese durch sensible Osmoreceptoren vermuten. Die Infusionslösungen werden glomerulär filtriert und in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und dem kolloidosmotischen Druck ausgeschieden. Die hochmolekularen Stoffe können durch ihre größere Wasserbindungskapazität mehr Wasser aus dem Gewebe aufnehmen und haben deshalb eine günstigere plasmaexpandierende Wirkung als die niedermolekularen Stoffe, die aufgrund ihrer höheren Nierengängigkeit schneller ausgeschieden werden und somit eine erhöhte Diurese bewirken. Dies verdeutlichen die Werte von Hämaccel^R und Periston^R, wo eine relativ geringe Volumenzunahme im Kreislauf mit einer deutlich verstärkten Diurese verbunden ist.

IV. Schlußfolgerungen

Nach einer Entnahme von 400 ml Blut bewirkte die Infusion von 500 ml der dextranshaltigen Volumenersatzmittel Rheomacrodex^R und Macrodex^R einen Volumeneffekt verschiedenen Ausmaßes. In jeder Untersuchungsgruppe dieser beiden Lösungen konnte das entstandene Volumendefizit ausgeglichen werden. Die Urinausscheidung war nach der Infusion der Dextranlösungen signifikant angestiegen und zeigte für beide Gruppen fast die gleichen Werte.

Nach der Infusion der gelatinehaltigen Lösung Hämaccel^R war die Volumenwirkung geringer als die infundierte Menge. Das Volumendefizit konnte nicht ausgeglichen werden. Auch diese Testlösung bewirkte eine signifikante Steigerung der Urinausscheidung. Die gemessenen Werte erreichten annähernd die gleiche Größe wie die Urinwerte der Dextranlösungen.

Die Infusion des polyvinylpyrrolidonehaltigen Volumenersatzmittels Periston^R zeigte eine nachweisbare, aber nur noch geringe Zunahme des Plasmavolumens. Dies erklärt sich aus dem Aufbau des Periston^R, das mit einem Molekulargewicht von 30 000 die Zirkulation schnell wieder verläßt und damit keinen Volumeneffekt ergibt. Die Urinausscheidung hatte nach der Infusion von Periston^R innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 240 Minuten signifikant zugenommen.

Die Prüfung der Unterschiede hinsichtlich der intravasalen Volumenwirkung der einzelnen Test-Lösungen ergab, daß die Volumenwirkung der Gelatinelösung wesentlich geringer war als die der Dextranlösungen. Die Polyvinylpyrrolidone-lösung zeigte einen noch geringeren Volumen-effekt als die Gelatinelösung.

Der Vergleich der Gruppen untereinander hinsichtlich der Urinausscheidung ergab keinen Unterschied zwischen den Dextranlösungen und der Gelatinelösung. Zwischen der Gelatinelösung und der Polyvinylpyrrolidone-lösung konnte nach 90 Minuten für die Diurese ein statistisch gesicherter Unterschied nachgewiesen werden, und zwar war die Urinausscheidung nach der Infusion von Periston^R größer als nach der Infusion von Hämaccel^R. Nach 240 Minuten war dieser Unterschied der Diurese nicht mehr nachweisbar.

Da am Ende des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede zwischen der Urinausscheidung der einzelnen Gruppen aufzuweisen waren, ergibt sich, daß zwischen der Plasma-volumenexpansion und der Diurese kein direkter Zusammenhang besteht. Für die Therapie des hämorrhagischen Schocks mit kolloidalen Volumen-ersatzmitteln ist in erster Linie wichtig, daß die Volumenwirkung über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird und eine gute Diurese gewährleistet ist.

V. Zusammenfassung

Es wurde das Verhalten des Plasmavolumens und die Urinausscheidung nach Infusion der derzeit im Handel erhältlichen kolloidalen Volumenersatzmittel, und zwar Rheomacrodex^R, Macrodex^R, Hämaccel^R und Periston^R, untersucht.

Die Untersuchungen wurden an 140 freiwilligen Versuchspersonen männlichen Geschlechtes durchgeführt. Alle Probanden waren herz- und kreislaufgesund und zeigten keinerlei Nierenschädigungen. Sie wurden in sechs Gruppen eingeteilt, und zwar wurden den vier Gruppen mit den oben genannten kolloidalen Volumenersatzmitteln zwei Kontrollgruppen gegenübergestellt, die eine isotonische Kochsalzlösung und eine Plasma-Protein-Lösung infundiert bekamen. Vor der Infusion von 500 ml der jeweiligen Testlösung wurde den einzelnen Probanden 400 ml Blut entnommen. Das Blutvolumen wurde zu fünf verschiedenen Zeitpunkten gemessen und die Menge der spontanen Urinausscheidung zu den beiden letzten Zeitpunkten gesammelt.

Es sollte die Frage geklärt werden, inwieweit sich ein Zusammenhang zwischen Plasmavolumen und Urinausscheidung nachweisen läßt. Die Ergebnisse nach Beendigung der Infusion weisen eine unterschiedliche Zunahme des Plasmavolumens innerhalb der einzelnen Gruppen auf, während die Urinausscheidung bei allen Gruppen nur sehr wenig schwankt. Vergleiche der Gruppen untereinander zeigen in der

Plasmavolumenexpansion signifikante Unterschiede zwischen Infusionslösungen mit einem niedrigen Molekulargewicht und denen mit einem höheren Molekulargewicht. Für die Diurese ergibt sich ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Periston^R - mit der Hämaccel^R-Lösung.

Einen eindeutigen Beweis für einen direkten Einfluß der Plasmavolumenexpansion auf die Diurese konnten wir nicht feststellen. Die beobachtete Diurese ist vermutlich osmotischer Natur in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und dem kolloidosmotischen Druck. In jedem Falle kann man sagen, daß die kolloidalen Volumenersatzmittel mit einer guten Diuresewirkung sehr gut zur klinischen Anwendung geeignet sind.

Zusammenfassend ergibt sich für die untersuchten kolloidalen Volumenersatzmittel, daß allein die Dextranlösungen in dem von uns beobachteten Zeitraum infolge ihres relativ hohen Molekulargewichtes, des kolloidosmotischen Druckes und des osmotischen Effektes einen ausreichenden Volumeneffekt und eine genügend lange Verweildauer in der Blutbahn bei einer konstanten Diurese aufweisen.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) Ahnefeld, F.W., Frey, R. und Halmágyi, M. Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln
Bibl.haemat. 16, 223-230 (1963)
- (2) Ahnefeld, F.W., Halmágyi, M. und Überla, K. Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel
Anaesthesist 5, 137-143 (1965)
- (3) Arturson, G. u. Wallenius, G. The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans
Scand.J.clin.Lab.Invest. 16, 81-86 (1964)
- (4) Arturson, G., Granath, L., Thorén, L. u. Wallenius, G. The renal clearance of low-molecular weight dextran
Acta chir.scand. 117, 242-250 (1964)
- (5) Bark, J. Das Verhalten verschiedener Labortests zur Beurteilung der Verträglichkeit eines Plasmaexpanders
In: Schock und Plasmaexpander hrsg. v. K. Horst und R. Frey Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, 106-113
- (6) Baum, P. Schock-Therapie
Therapiewoche 19, 586-590 (1969)
- (7) Beerharter, H., Hölzle, J. und Harbauer, G. Der Einfluß neuartiger Dextrankombinationspräparate auf Kreislauf, Atmung, Urinausscheidung und Elektrolyte
Arch.klin.Chir. 310, 600-614 (1966)

- (8) Bergentz, S.E.,
Falkheden, T.
und Olsson, S. Diuresis and urinary viscosity in dehydrated patients: Influence of Dextran 40 000 with and without mannitol
Ann.Surg. 161, 582-586
(1965)
- (9) Bergström, J.,
Bucht, H.,
Ek, J.,
Josephson, B.
und Werkö, L. The effect of intravenous infusion of large quantities of dextran solution on kidney function in man
Scand.J.clin.Lab.Invest. 11, 82-96 (1959)
- (10) Bryan, C.P. Treatment of hemorrhagic shock: Changing concepts
Surg.Dig. 28-31 (1969)
- (11) Brewer, D.B. Renal clearances of dextrans of varying molecular weights
Proc.roy.Soc.Med. 44, 561-563
(1951)
- (12) Cottier, P.,
Basevi, A. u.
Schafroth, H.J. Die Wirkung eines Gelatine-expanders Physiogel auf die Nierenfunktion
Helv.chir.Acta. 33, 383-391
(1966)
- (13) Diomi, P.,
Matheson, N.A.,
Norman, J.N.,
Robertson, J.W.,
Shearer, J.R. Effects of dextran 40 on urine flow and composition during pronounced reduction in renal perfusion
European Surg.Res. 1, 20-25
(1969)
- (14) Fleming, J.W.,
Cargill, W.H.,
Bloom, W.L. Effects of intravenous administration of dextran on renal function
Proc.Soc.exp.Biol. 79, 604-606
(1952)
- (15) Frawly, J.P.,
Artz, P.C.,
Howard, J.M. Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties
Surgery 37, 384-391 (1955)

- (16) Gelin, L.E. Effect of low viscous dextran
in the early postoperative
period
Acta chir.Scand. 122, 333-335
(1961)

- (17) Gelin, L.E., Influence of low viscous dex-
Persson, E., tran on the electrolyte ba-
Zederfeldt, E. lance in healthy subjects
Acta chir.Scand. 122, 329-332
(1961)

- (18) Giebisch, G., Renal excretion and volume of
Lanson, H.D. u. distribution of various dex-
Pitts, R.F. trans
Amer.J.Physiol. 178, 168-176
(1954)

- (19) Gilmore, J.P. Diuresis and natriuresis du-
Michaelis, L.L. ring volume expansion follow-
ing cardiac reinnervation
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 128,
645-647 (1968)

- (20) Gölner, E. Blutmenge und Diurese nach
und Lang, F. Gelatineinfusionen
Med.Welt 23, 1276-1284
(1964)

- (21) Gölner, E., Die Kreislauf-, Blut- und
Zitzmann, H., Diureseverhältnisse nach Dex-
Fuchs, C. traninfusionen
Med.Welt 12, 594-599
(1965)

- (22) Gropper, A.L., Plasma Expanders
Raisz, L. G., Int.Abstr.Surg. 95, 521-542
Amspacher, W.H. (1952)

- (23) Gruber, U.F. Blutersatz
Berlin-Heidelberg-New York
1968

- (24) Gruber, U.F., Tierexperimentelle Untersu-
Burri, C. chungen mit Plasmaexpandern
In: Infusionstherapie hrsg.
v. K. Lang, R. Frey und
M. Halmágyi
Berlin-Heidelberg-New York
1966, 214-225

- (25) Gruber, U.F.,
Grass, S.,
Meili-Gerber, E.,
Allgöwer, M. Die Beeinflussung der Diurese
durch Verabreichung verschie-
dener Blutersatz- und Plasma-
präparate beim leicht hypovo-
lämischen Menschen
Helv.chir.Acta 32, 610-615
(1965)
- (26) Grönwall, A.,
Ingelmann, B. Dextran: Plasma volume ex-
panders-chemistry and bio-
logical activities
Med.postgrad. 4, 1-12
(1966)
- (27) Hallwachs, O.
und Lutz, H. Die Nierenfunktion nach In-
fusion von Dextran- und Ge-
latinepräparaten ohne und mit
Zusatz von THAM im experi-
mentellen hämorrhagischen
Schock
Langenbecks Arch.klin.Chir.
318, 14-23 (1967)
- (28) Halmágyi, M.
und Überla, K. Experimentelle Untersuchungen
mit kolloidalen Volumeneer-
satzlösungen.
In: Infusionstherapie hrsg.
v. K. Lang, R. Frey und
M. Halmágyi
Berlin-Heidelberg-New York
1966, 232-239
- (29) Hecht, G. u.
Scholtan, W. Über die Ausscheidung von
Polyvinylpyrrolidon durch
die normale Niere
Z.exp.Med. 130, 577-603
(1959)
- (30) Hoffmann, W.S.,
Kozoll, D.D. Fate of intravenously in-
jected gelatin in human sub-
jects
J.clin.Invest. 25, 575-585
(1946)
- (31) Hölscher, B. Die Wirkung schnellen und
massiven Blutersatzes mit
kolloidalen Volumenersatz-
mitteln auf die Niere
Langenbecks Arch.klin.Chir.
322, 1191-1194 (1968)

- (32) Hölscher, B. Über die Wirkung von Volumen-
ersatzmitteln auf die Niere
bei akutem Blutvolumenmangel
Chirurg 39, 178-181
(1968)
- (33) Hüsselmann, H. Speicherungserscheinungen
beim Menschen nach Periston
Klin.Wschr. 33/34, 801-808
(1952)
- (34) Hulme, B. u. Renal failure and low mole-
Lawson, L.J. cular weight dextran
Brit.med.J. II, 1455
(1966)
- (35) von Klütsch, K. Nierenfunktion nach Infusion
Heidland, A., von niedermolekularem Dex-
Kammerer, H. tran
Med.Klin. 60, 464-466
(1965)
- (36) Knoll AG Macrodex- Verweildauer in
Chem. Fabriken der Blutbahn und Ausscheidung
Forschung und Klinik
Folge 31, 3-8
- (37) Kostrzewska, E., Studies on plasma volume
v. Opka, L., after infusion of dextran 70
Scharf, R., Bull.Pol.Med.Sci.Hist. 12,
Gregor, A., 128-131 (1969)
Klawe, Z.,
Rechowicz, K.Z.,
Schier, J.,
Ostrowski, J.,
Rudowski, W.,
- (38) Langsjoen, P.H. Observations in the excretion
of low-molecular dextran
Angiology 16, 148-153
(1965)
- (39) Lindner, J. Über die Bedeutung und das
Schicksal makromolekularer
Stoffe im menschlichen Orga-
nismus mit besonderer Berück-
sichtigung des Dextrans
Ärztl.Forschung 10, 275-298
(1956)

- (40) Lutz, H. Plasmaersatzmittel
Stuttgart 1969
- (41) Lutz, H. Volumenersatz
In: Genese und Therapie des
hämorrhagischen Schocks
hrsg. v. O.H. Just, H. Lutz
Georg Thieme-Verlag, Stutt-
gart 1966, 20-26
- (42) Lutz, H. Tierexperimentelle Untersu-
chungen über die Wirkung von
kolloidalen Blutflüssigkeits-
ersatzmitteln im Entblutungs-
schock beim Hund
Z.Ges.Exptl.Med. 146, 383-396
(1968)
- (43) Lutz, H. Zu: Tierexperimentelle Unter-
suchungen mit Plasmaexpandern
In: Infusionstherapie, hrsg.
v. K. Lang, R. Frey und
M. Halmágyi
Berlin-Heidelberg-New York
1966, 226-228
- (44) Lutz, H. Experimentelle Untersuchungen
über den Volumeneffekt kollo-
idaler Infusionsmittel auf
der Basis von Dextran und Ge-
latine
Z.prakt.Anaesth. 2, 40-44
(1967)
- (45) Marshall, V.C., Circulatory refilling and
Ross, H. renal haemodynamics after
Yotta, D.E. surgery. Effects of replace-
ment with dextran and mannitol
Austr.N.Z.J.Surg. 36, 96-104
(1966)
- (46) Matheson, N.A. Renal failure and low-mole-
cular weight dextran
Brit.med.J. II, 1198
(1966)
- (47) Matheson, N.A., Effect of low-molecular-weight
Harper, D.R., dextran on postoperative renal
Irvin, T.T., function
Hedley, A.J. Lancet I, 779-781
(1965)

- (48) Matheson, N.A.,
Irvin, T.T.,
Hedley, A.J. Effects of dextran 40 on
urine flow
Postgrad.Med.J. 42, 457-460
(1966)
- (49) Matheson, N.A.,
Irvin, T.T.,
Hedley, A.J. The renal response to low-
molecular-weight dextran
Lancet II, 501-503
(1962)
- (50) Morgan, T.O.,
Little, J.M.,
Evans, W.A. Renal failure and low-mole-
cular dextran
Brit.med.J. I, 635
(1967)
- (51) Mertz, D.P. Klinisch-experimentelle Unter-
suchungen über die Wirkung
eines neuen Plasmaexpanders
auf die Nierenhämodynamik und
den Mechanismus der Harnkon-
zentrierung
Arzneimittelforschung 12,
489-494 (1962)
- (52) Moeller, J.,
Sykudes, A. Die Verträglichkeit von Hämaccel
unter besonderer Berücksichti-
gung der Nierenfunktion
Dtsch.med.Wschr. 37, 726-729
(1962)
- (53) Ravin, H.A.,
Seligman, A.M.,
Fine, J. Polyvinylpyrrolidone as a
plasma expander
New Engl.J.Med. 247, 921-929
(1952)
- (54) Raisz, L.G.,
Stinson, I.T. Dextran and oxypolygelatin as
plasmavolume expanders: renal
excretion and effects on renal
function
J.lab.clin.Med. 40, 880-890
(1952)
- (55) Schäfer, H. Zur Pathophysiologie des Schocks
In: Genese und Therapie des
hämorrhagischen Schocks
hrsg. v. O.H. Just, H. Lutz
Georg Thieme-Verlag, Stutt-
gart 1966, 2-13

- (56) Schega, H.W. Die Ödembildungen in den Wandungen des Magen-Darm-Kanals nach intravenösen Infusionen
Brun's Beiträge klin.Chir. 188, 109-125 (1954)
- (57) Schneider, M. Zur Pathophysiologie des Schocks
In: Schock und Plasmaexpander hrsg. v. K. Horatz und R. Frey Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, 1-22
- (58) Trede, M.,
Roth, E.,
Encke, A.,
Hallwachs, O.,
Wanke, M.,
Stöhrer, F. Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der Nierenfunktion bei Hochverdünnungsperfusion mit Glucose, Hämaccel und Rheomacrodex
Langenbecks Arch.klin.Chir. 316, 642-647 (1966)
- (59) Wallenius, G. Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability
Acta Soc.Med.upsalien.Suppl. 4, 53-77 (1954)
- (60) Weber, E. Grundriß der biologischen Statistik
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1967
- (61) Weiss, Chr. Erfahrungen über den Einfluß von Plasmaersatzpräparaten auf die Nierenfunktion
In: Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis
hrsg. v. K. Horatz
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968, 24-37
- (62) Willenegger, H. La valeur du macrodex et du periston comme succédanés du plasma
Votr.int.Tag.Bluttransfusion, Blutersatz, Lissabon 1951
- (63) Williams, J.A.,
and Fine, A. Measurements of blood volume with a new apparatus
New Engl.J.Med. 264, 842-847 (1961)

Herrn Professor Dr. M. Halmágyi möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und seine jederzeit freundliche und hilfsbereite Unterstützung herzlich danken.

Herzlichen Dank möchte ich auch Herrn Dr. E. Scheidt aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof.Dr.Dr. S. Koller) für seine Beratung bei der statistischen Auswertung sagen.

L E B E N S L A U F

Am 16. April 1949 wurde ich als zweite Tochter des Industriekaufmanns Otto Heikaus und seiner Ehefrau Sofie, geb. Müller, in Bad Kreuznach geboren.

Von 1955-1959 besuchte ich die evangelische Volksschule in Weinsheim und wechselte nach bestandener Aufnahmeprüfung im Frühjahr 1959 zur neusprachlichen Abteilung des Staatlichen Lina-Hilger-Gymnasiums in Bad Kreuznach über. An der gleichen Schule legte ich am 21. Juni 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Zahnheilkunde. Nach dem Sommersemester 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1970/71 die zahnärztliche Vorprüfung. Meine klinische Ausbildung erhielt ich an der gleichen Universität und beendete am 28. November 1972 mein Studium erfolgreich mit dem zahnärztlichen Staatsexamen.

Am 9. Juli 1971 heiratete ich den Zahnarzt Dr. med. dent. Hans-Michael Stegmayer.

